

流通式反応装置を用いた超臨界水中における高速有機反応の制御

著者	畑田 清隆
号	3
学位授与番号	11
URL	http://hdl.handle.net/10097/37915

氏 名	はたけだ きよたか
授 与 学 位	畑 田 清 隆 博士 (環境科学)
学 位 記 番 号	環博第 1 1 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 4 条第 1 項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院環境科学研究科 (博士課程) 環境科学専攻
学 位 論 文 題 目	流通式反応装置を用いた超臨界水中における高速有機反応の制御
指 導 教 員	東北大学教授 新井 邦夫
論 文 審 査 委 員	主査 東北大学教授 新井 邦夫 東北大学教授 猪股 宏 (工学研究科)
	東北大学教授 スミス・リチャード・リー (工学研究科)

論 文 内 容 要 旨

第 1 章 緒論

社会生活を支える地球環境保全の認識が次第に高まりを見せ、近年、持続可能な社会システムの構築に向けて、「環境に優しい技術」、「環境に調和する技術」への転換が模索されている。特に、自然界の物質循環から隔絶された化石系資源を原料およびエネルギー源として物質生産活動の手段として用いられてきたプロセスにおいては、環境調和・物質循環型プロセスへの根本的な転換が求められている。

環境調和・物質循環型化学工業の構築に当たって、原料は従来利用してきた石油から、自然の物質循環の中で生産されるバイオマスへの転換が模索され始めている。そのような動きの中で、そのプロセスにおいて従来用いられてきた非水系溶媒に代わって、「水」を溶媒として利用する環境適合型の各種プロセスの確立を目指して、様々な視点から開発が進められている。特に圧力と温度によって、溶媒効果を連続的に制御可能な超臨界水の利用は、化学工業技術を根底から変える可能性を秘めたものとする。

超臨界水を、熱的に不安定な反応物質を扱う有機合成の反応場の一つとして定着させるためには、きわめて高速な反応を制御できる反応装置が必須である。また、超臨界水を特殊なものと考えず、自由に利用するためには、完成度の高い反応装置を設計するための要件の整理および標準化が望まれる。

本研究は、このような視点から超臨界水中での高速有機反応の制御を可能にする流通式反応装置のユニット化と標準化を行い、ここで標準ユニット化された装置を使用し、ペプチドの部分加水分解、ペプチド合成、アミノ酸合成など、各種有機合成を実験的に追跡し、超臨界水の高速有機反応場としての有効性と特異性を検証することを目的とした。

第 2 章 高速有機反应用超臨界水流通式反応装置の標準化

超臨界水を反応場とする有機反応は、高速であることから流通式反応装置の使用を前提とし、高速有機反応の制御因子と装置構成との関係を明確化することが必要である。特に、高速有機反応における反応時間の制御は重要であり、高温の反応場であるため、反応に用いられる基質や生成物の熱安定性によっては、想定している反応温度に到達する前に副反応が起こってしまう場合、または、想定している反応場の滞在時間が厳密でないために、目的とする生成物が更に反応してしまい、目的とする生成物を捕らえることが出来ない場合などが起こり得る。このために昇温と冷却速度の正確な把握と制御が必要で、いくつかの手法に対して実験および数値計算により定量的に検討した。この場合、最も重要なのは伝熱部の構造と反応管流路であり、本研究で高速な伝熱と閉塞問題を解消するために 1/16 インチのキャピラリー高圧管とその継手でほとんど全ての反応部流路のパーツを統一し、高速な管内流速を確保した。

本章では、このようにして流通式超臨界水反応装置として、0.001 秒台の直接混合昇温方式と間接冷却法の 0.12 秒台および直接混合冷却法の 0.006 秒台の両方式を取り入れて、反応時間を 0.1-0.3 秒台を $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に制御できるように標準化を行った。

更に、流通式反応装置の模式図化を行い反応装置の機能と有機反応とを関連づけて容易に管理できるようにした。

第 3 章 流通式反応装置を用いた超臨界水中でのタンパク質の高速加水分解反応の制御

第 2 章で標準化した急速昇温法の流通式超臨界水反応装置を用いて、高速有機反応における反応時間を制御することにより、超臨界水の有機反応場としての有効性を実証した。すなわち、有機化合物の中でも特に熱に弱いペプチドを取り上げその加水分解の制御を試みた。亜臨界・超臨界水中のペプチド結合の加水分解は、1) アミノ酸分析による遊離アミノ酸の総量と組成、2) ゲルろ過クロマトグラフィーによる低重合度ペプチド分析による分子量分布、3) アンジオテンシン I 変換酵素阻害を指標とした阻害活性の有無の三種類の方法によって測定、解析した。その結果、流通式超臨界水反応装置を用いて反応時間を正確に制御して得られたタンパクの反応水溶液は、反応時間 1.8 秒と 0.7 秒ではアンジオテンシン I 変換酵素阻害率がそれぞれ 0% と 78% と明確な差異を示した。この明確な違いは、他の二つの分析においても 0% の反応液は遊離アミノ酸量が 3 倍程度多く、また低重合度ペプチド分析では分子量 700-1500 の領域に分布パターンを示さないなどの相違を示した。

0.7 秒で得られた酵素阻害活性物質の構造配列を決定する過程において、一部のペプチドの N-末端の脱アミノ化等のアミノ基の変化が推定された。この反応を確認するために、超臨界水中での短時間反応を同様に行ったところ、アミノ化、アミノ基の再配列が観測され、ペプチドの合成の進行していること

が考えられた。

第4章 流通式反応装置を用いた高速有機合成反応

第3章では、超臨界水中における反応時間の厳密な制御により、熱的に不安定なペプチドの加水分解と再縮合による再配列反応が極めて高速で進行していることを見出した。この結果に基づき、本章では、短時間反応によって、超臨界水中でいかなる有機反応が進行するかを20種以上の有機反応について実験的に検証し、以下の反応を確認した。

1) ペプチド合成、2) アラニンからの乳酸合成(脱アミノ化反応)、3) アンモニアと乳酸からの α -アラニン合成、4) アンモニアとヒドロキシカルボン酸からの相当するアミノカルボン酸合成、5) 各種ラクトンからの相当するラクタム合成、6) アルキルアミンとヒドロキシカルボン酸からの相当するN-アルキルカルボン酸合成、7) シクロヘキサノンオキシムから ϵ -カプロラクタムの高収率合成

これらの反応は、第2章で標準化された各ユニットを反応操作の必要に応じて選定、組み建てた流通式超臨界水反応装置を用いて行った結果で、0.1~0.3秒台で厳密に反応時間を制御したことによりはじめて確認できたものといえる。これらの全ての結果は反応時間に依存するものであるが、単に高温での高速性では説明が困難であり、超臨界水の溶媒特性と基質としての水分子が重要な役割を演じていることが推察され、超臨界水の反応場としての有効性と特異性を示す実証になるものと考えられる。

上記の反応から、以下に示すような特異的な現象が見出された。

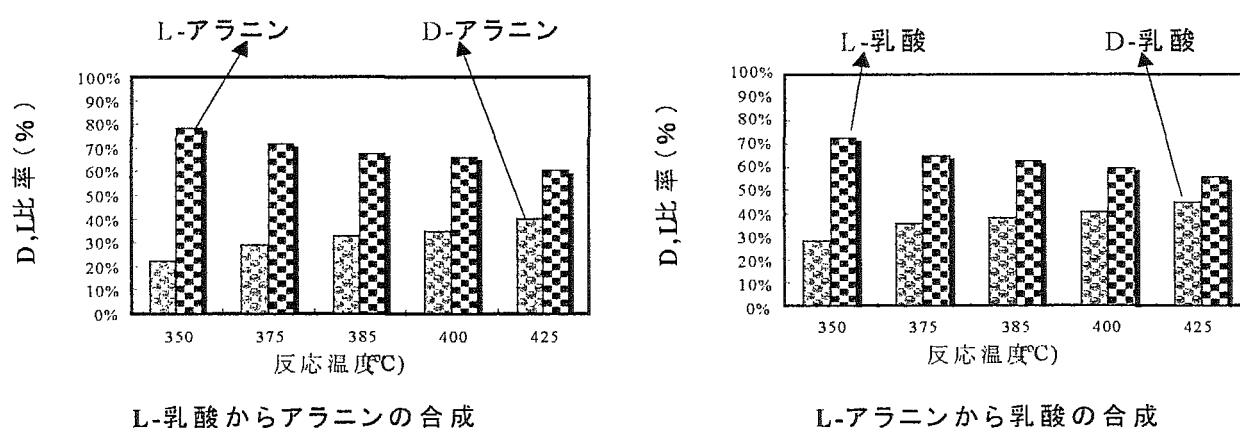


図1 超臨界水中での不斉合成

反応圧力 40MPa、反応時間0.11-0.33秒

一つは、2)、3)に関連した、アラニンからの乳酸、アンモニアと乳酸からの α -アラニンの合成で、図1に示したように、明らかに不斉合成が進行していることを見出した。しかも、従来の有機化学の常識からは400℃という高温領域での不斉合成は考えにくく、超臨界水の反応場の特異性を示す実験事実の一つといえる。確かに、反応時間を数十秒と長くした場合は生成物の熱分解は進み、残った反応生成物のアラニンあるいは乳酸はラセミ化されていた。さらに、一般に不斉合成に際してはその構造が逆転されるのが普通であり、ここでの超臨界水中での反応のようにL体からL体と不斉構造が維持されることは極めてまれである。このような反応はダブルインバージョン機構と呼ばれ、構造の反転が2回重なることにより、構造が元に戻ることで説明されており、臭素などの特定元素結合の関与によってのみ起こるとされている。図2に提案されているダブルインバージョン機構から類推されるラクトン経由の機構を示す。

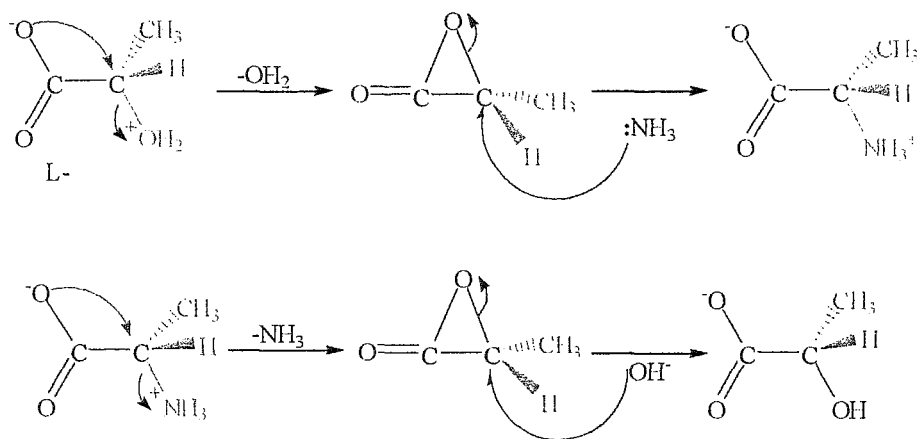


図2 L-乳酸とL-アラニンの相互変換機構(Double inversion)

さらに、7)で示した、シクロヘキサノンオキシムから ϵ -カプロラクタムの高収率合成の実現は、0.04秒台と言う高速昇温を実現することにより、シクロヘキサノンへの加水分解の温度領域を一気に通過させ、ベックマン転位が可能な反応温度に到達させることにより、回分反応では数%の収率を収率60%以上の無触媒での変換が可能となった。

以上、本章では反応時間を厳密に制御することにより、超臨界水の反応場で酸やアルカリ触媒等を使用した多くの有機合成反応が進行し、このような反応の検証には本研究で示した流通式超臨界水反応装置の標準化が極めて重要であることを示した。

第5章 総括

本研究を通じて得られた結果を総括し、今後の研究課題について述べた。

論文審査結果の要旨

本論文は、超臨界水中での高速有機反応の制御を可能にする流通式反応装置のユニット化と標準化を行い、ペプチドの部分加水分解、ペプチド合成、アミノ酸合成など、各種有機合成を実験的に追跡し、超臨界水の高速有機反応場としての有効性と特異性を検証することを目的としたものである。

第1章は、緒論であり、本研究の背景と目的を述べている。さらに、超臨界領域を含めた水の特性と反応場としての既往の研究を調査し、その利用は化学工業技術を環境調和・物質循環型に根底から変えうる基盤技術であることを示し、化学工業の主要な分野である有機合成に適用するためには、きわめて高速な反応を制御できる実験装置の確立と標準化が重要であることを指摘している。

第2章では、超臨界水中での高速有機反応を制御するための流通式反応装置の標準化を行っている。高速有機反応における反応時間の制御の重要性を指摘し、昇温時間、反応時間、冷却時間の解析を各ユニットの構造と関連させて行っている。加熱、冷却のいくつかの手法に対して実験および数値計算により定量的に検討し、高速な伝熱と閉塞問題を解消するために、高速な管内流速が確保しうる 1/16 インチのキャピラリー高圧管とその継手ではほとんど全ての実験装置のユニット流路を統一し、標準化している。標準化された流通式超臨界水反応装置は 0.001 秒台の直接混合昇温方式あるいは 0.12 秒台の間接冷却法および 0.006 秒台の直接混合冷却法を取り入れて、反応時間を 0.1-0.3 秒台で設定温度の $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に制御できることを確認している。更に、標準化された各ユニットの模式図化を行い、各ユニットで組み立てられる流通式反応実験装置の機能と有機反応の特性とを関連づけて容易に管理できるようにしている。

第3章では、第2章で標準化した急速昇温法の流通式反応装置を用いて、超臨界水中でのタンパク質の高速加水分解反応を厳密に制御することにより、超臨界水の有機反応場としての有効性を実証している。すなわち、有機化合物の中でも特に熱に弱いペプチドの加水分解が反応時間を厳密に設定することにより制御可能であることを見出している。タンパクの加水分解で得られるオリゴペプチドの変換酵素阻害率は、反応時間 1.8 秒と 0.7 秒で 0%と 78%と明確な差異を示しており、遊離アミノ酸量やペプチドの分子量測定でもこの差の裏付を行っている。さらに、0.7 秒で得られたオリゴペプチドの構造配列の決定において、脱アミノ化やアミノ酸の再配列も観測され、超臨界水中での短時間反応において、加水分解のみならずアミノ基の置換や脱水縮合によるペプチド結合の再生反応も進行することを推定している。

第4章では、3章の結果に基づき、短時間反応によって、超臨界水中でいかなる有機反応が進行するかを 20 種以上の有機反応について実験的に検証し、1) ペプチド合成、2) アラニンからの乳酸合成(脱アミノ化反応)、3) アンモニアと乳酸からの α -アラニン合成、4) アンモニアとヒドロキシカルボン酸からの相当するアミノカルボン酸合成、5) 各種ラクトンからの相当するラクタム合成、6) アルキルアミンとヒドロキシカルボン酸からの相当する N-アルキルカルボン酸合成、7) シクロヘキサノンオキシムから ϵ -カプロラクタムの高収率合成、を確認している。これらの反応は、2章で標準化された流通式超臨界水反応装置を用いて、反応特性に応じた反応時間を厳密に制御した結果、確認できたものといえる。これらの全ての結果は反応時間に依存するものであるが、単に高温による高速性では説明が困難であることを指摘している。例えば、2)、3) の反応に関連した、アラニンからの乳酸、アンモニアと乳酸からの α -アラニンの合成における不斉合成の進行、7) の反応での 0.04 秒台と言う高速昇温の実現による無触媒でのシクロヘキサノンオキシムからのベック

マン転位による ϵ -カプロラクタムの高収率合成、等々、超臨界水の反応場としての有効性と特異性が実証されたものと言える。

第 5 章では、本研究を通じて得られた結果を総括し、今後の研究課題について述べている。

以上要するに、本論文は、超臨界水流通式反応装置をユニット化、標準化することにより、多くの高速有機反応を実験的に捕らえて、有機反応場としての超臨界水の特異性と有効性を実証し、化学プロセスのグリーン化への道筋を示したものであり、環境科学、有機化学、化学工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(環境科学)の学位論文として合格と認める。